

Po stopách ztracené rezistence

Co nám říká cévní rezistence?

Již v předminulém století se francouzský fyziolog Jean Louis Poisseuille začal zabývat prouděním tekutin v tenkých trubicích a v cévách. Zjistil, že průtok (Q) závisí přímo na hnacím tlaku (delta P) a čtvrté mocninně jejího poloměru (r^4) a nepřímo na její délce (L) a viskozitě (η) proudící tekutiny. Pokud jsme chtěli obstát při zkoušce z lékařské fyziky, museli jsme se tuto závislost jako Poisseuillův zákon naučit. Příslušnou rovnici můžeme upravit na $\text{delta P} = (\eta \cdot L / \pi r^4) \cdot Q$, zjednodušit ji a převést do nám již lépe známé formy: $\text{MAP} = \text{SVR} \cdot \text{CO}$, kde MAP je střední arteriální tlak, SVR systémová vaskulární rezistence a CO srdeční výdej. Tato rovnice nám říká, že v případě poklesu srdečního výdeje musí SVR stoupnout, má-li být zachován krevní tlak. Jinak hrozí hypotenze a hypoperfuze vitálních orgánů. Aktivací baroreceptorů a sympatiku vyvolaná konstriktace hladké svaloviny rezistentních cév vede ke zvýšení SVR a umožňuje nám nejen žít ve vzpřímené poloze, ale také alespoň dočasně přežít velkou ztrátu krve nebo kardiogenní šok v důsledku rozsáhlého infarktu myokardu. Tak to stále ještě stojí v učebnicích. Čtenáři článku autorů Jandy a Sýkory v tomto čísle Anesteziologie a intenzivní medicíny však zjistí, že v posledním příkladě tomu tak nemusí být a že je nutné náš pohled na patofyziologii kardiogenního šoku revidovat. Janda a Sýkora se opírají o významné práce vycházející z databáze „SHOCK Registry“, které prokázaly, že až pětina nemocných v kardiogenním šoku v důsledku infarktu myokardu nemá zvýšenou, nýbrž sníženou SVR. To znamená, že u nich došlo k poruše fundamentální regulace krevního tlaku.

Kardiogenní šok, SIRS a sepse

Každý, kdo pečoval o nemocné s akutním infarktem myokardu ví, že teploty přes 38 °C a leukocytóza $\geq 15\,000/\text{mm}^3$, nasvědčující intenzivní zánětlivé reakci, nejsou několik hodin po začátku bolesti žádnou vzácností. Vysoké hodnoty leukocytů korelují s rozsahem infarktu, hladinou IL-6, vznikem šoku a mortalitou [1]. U nemocných, u kterých se později vyvinul kardiogenní šok, byly již při přijetí a před revaskularizačním výkonem nalezeny vysoké hodnoty leukocytů společně s vysokými hladinami IL-6, IL-1, TNF α a CRP. Například 24 hodin po příjmu dosáhla u nich hladina IL-6 hodnoty 367 pg/ml ve srovnání s 50 pg/ml ve skupině stabilní hemodynamiky [2]. Ve studii vídeňských intenzivistů korelovala hladina IL-6 u nemocných v kardiogenním šoku jak s potřebou vazopresorické podpory, tak s mortalitou [3]. Nízká SVR se zdá být nejčasnějším projevem SIRS. Ve studii SHOCK byla přítomna již při příjmu na JIP a signalizovala vývoj systémové zánětlivé

vé reakce, manifestující se horečkou, leukocytózou a vzestupem hladin prozánětlivých mediátorů. Nízká SVR se navíc ukázala jako prediktor pozdější bakteriémie a sepse: každý pokles SVR o 200 dyn. s. cm^{-5} zvýšil 1,2krát riziko pozitivní hemokultury [4]. V další studii skupiny SHOCK byla nalezena u 12 % zemřelých jiná než kardiální příčina smrti – u poloviny těchto případů se jednalo o sepsi nebo nebo multiorgánové selhání. I když byly SIRS a pozitivní hemokultury signifikantně častější v podskupině těchto nekardiálních úmrtí, SIRS a bakteriémie byly přítomny u 12 % a 9 % osob, jejichž smrt byla klasifikována jako kardiální [5].

Není tedy pochyb, že ke komplikacím akutního infarktu myokardu patří i systémová zánětlivá reakce a dokonce i sepse, které mohou významně ovlivnit jeho klinický průběh.

Revidovaný hemodynamický model kardiogenního šoku

Již v roce 1966 popsali Thomas M. et al. [6] v práci o hemodynamice akutního infarktu myokardu nemocného v šoku, který měl normální tepový objem a CO (87 ml a 7,1 l/min), ale nápadně nízkou SVR (zhruba 800 dyn. s. cm^{-5}). U jiných nemocných byly hodnoty SVR až 4krát vyšší. Brzy nato upozornil L. Kuhn [7] na možnost, že u některých případů infarktu myokardu to jsou jiné mechanismy než pokles CO, které jsou zodpovědné za hypotenzi a vznik šoku. Došel k závěru, že to musí být SVR, která není schopna dostatečně stoupnout a zajistit adekvátní krevní tlak. Před několika lety se touto problematikou zabývalo také pracoviště J. L. Vincenta v Bruselu. V souboru zemřelých na akutní infarkt myokardu v kardiogenním šoku mělo 45 % nemocných 6 hodin po přijetí normální CO a za hypotenzi byla u nich zodpovědná SVR. U poloviny těchto nemocných s nízkou SVR se navíc objevily známky infekce [8]. Nepřiměřená SVR se nezdá být problémem týkajícím se pouze menšiny nemocných v kardiogenním šoku. Judith Hochmanová, vedoucí autorka studií SHOCK, poukazuje na skutečnost, že SVR nemusí být v kardiogenním šoku výrazně zvýšena a často se přes vysoké dávky vazopresorů pohybuje na horní hranici normálu, tj. kolem 1350–1400 dyn. s. cm^{-5} . Klasická koncepce kardiogenního šoku jako srdečního selhání v důsledku ireverzibilního zániku 40 % myokardu levé komory je podle ní v rozporu s některými klinickými nálezy. Proč např. všichni nemocní s infarktem a ejekční frakcí $\leq 30\%$ neupadnou do šoku, proč 50 % nemocných přežívá po časném revaskularizaci a často vykazuje skoro normální ejekční frakci (EF) a tělesnou výkonnost? Tyto nesrovnalosti poukazují na nutnou přítomnost reverzibilních faktorů v patofyziologii kardiogenního šoku. Vedle ischemie

jsou to zřejmě komplexní faktory zánětlivé reakce, která je u vnímavých nemocných zodpovědná nejen za nedostatečné zvýšení SVR, ale i za přídatnou depresi kontraktility myokardu [9]. Na druhé straně se i nadále setkáváme s pacienty s typicky nízkou EF, nízkým CO a vysokým plicním tlakem, kteří však díky vysoké SVR mají téměř normální krevní tlak. To znamená, že hemodynamický profil kardiogenního šoku není jednotný a mění se podle dynamické interakce kardiálních a neurohumorálních, především zánětlivých, faktorů.

Příčiny zánětlivé odpovědi SIRS v kardiogenním šoku

Naše znalosti o spouštěcích mechanismech SIRS jsou stále nedostatečné. Pozorování, že nepřiměřeně nízká SVR je přítomna již od samého počátku, může svědčit o tom, že SIRS a ji doprovázející porucha imunity jsou vyvolány ischemií a nekrozou myokardu. Moderní zobrazovací metody prokazují masivní invazi zánětlivých buněk do ischemického myokardu bezprostředně po uzavěru koronární tepny. Alternativně je třeba myslet na iniciální, třeba i krátkodobé oběhové selhání, vedoucí k vazokonstrikci ve splachnické oblasti, ischemii a translokaci bakteriálních toxinů do krevního oběhu. V této souvislosti nelze nezmínit sdělení mých kolegů z internistické JIP. U nemocných s infarktem myokardu, úspěšně resuscitovaných po srdeční zástavě a po dobu 24 hodin podrobených preventivní hypotermii, dochází totiž pravidelně k vývoji SIRS. Nemusí to být náhoda, že výše zmíněný, Thomasem L. et al. popsany, pacient utrpěl před přijetím srdeční zástavu a musel být resuscitován.

Lze SIRS a sepsi předejít?

Jako signifikantní prediktory sepse v průběhu kardiogenního šoku byly identifikovány trvání aortální balonkové pulzace (IABP) a přítomnost dalších intravazálních katétrů [10]. Jelikož se těmito výkonům v kardiogenním šoku nelze vyhnout, musíme alespoň dbát na přísnou sterilitu a podle potřeby včasnou výměnu katétrů. Důležitou informací o srdečním výdeji a SVR dnes naštěstí mohou podat i méně invazivní monitorovací metody včetně echokardiografie. J. Hochmanová se pozastavila nad skutečností, že kardiogenní šok se často vyvíjí až po přijetí na JIP a upozornila na možnost iatrogenních příčin jako spouštěcího mechanismu šoku [9]. K tomu by mohlo dojít např. po aplikaci léků s vazodilatačním účinkem; mezi ně patří i morfin a některá sedativa. Skutečnost, že endogenní (endorfiny) i exogenní opioidy mají vazodilatační vlastnosti, vedla v 80. letech minulého století k podávání naloxonu jako alternativního vazopresoru. Zda předcházející dlouhodobá blokáda reninu a angiotenzinu má vliv na chování SVR v průběhu kardiogenního šoku, není známo.

Co způsobuje ztrátu cévního tonu v SIRS a sepsi?

Pro hledání nových a účinnějších léčebných strategií je nutné znát příčiny selhání cévního tonu. I zde zů-

stává řada otázek nezodpovězena. Dlouhá a velice komplexní dráha signálů vedoucí z vazomotorického centra až ke kontraktilním proteinům je nejspíše přerušena až na úrovni buněčné membrány hladké cévní svaloviny. Zde zaujímají G-proteiny klíčovou roli v převodu signálu od receptoru k druhotnému messengeru cGMP. Při zánětu aktivuje stoupající hladina NO guanyl-cyklázu, která přemění guanosin-trifosfát (GTP) na cyklický guanosin-monofosfát (cGMP), který spustí reakci vedoucí k relaxaci hladké svaloviny a vazodilataci. NO působí i nepřímo tím, že oslabuje účinek vazokonstrikčních stimulů: katecholaminů, angiotenzinu, endotelinu a vazopresinu. Snížená odpověď adrenergních receptorů ($AR \alpha_1$) může být ovšem také důsledkem vysoké koncentrace endogenního i podávaného noradrenalinu v synaptické štěrbině s jejich následnou „down“ regulací.

Lze selhání systémové vaskulární rezistence medikamentózně ovlivnit?

Medikamentózní léčba kardiogenního šoku s dominujícím selháním periferní rezistence je velice komplexní, až neřešitelným úkolem: je třeba současně uspokojit nároky kladené kritickou koronární perфуzí, selháním levé komory, vysokými plicními tlaky s hrozbou plicního edému a periferní vazodilatací. Janda a Sýkora zevrubně popisují neúspěšné pokusy o normalizaci cévního tonu v septických stavech, především útlumem inducibilní NO syntetázy. Ani inhibice komplementu a blokáda ATP senzitivních kaliových kanálů (K_{ATP}) zatím nesplnily očekávání kliniků. Zpráva o účinku methylenové modře, která se osvědčuje v léčbě vazoplegického syndromu (s kterým se setkáváme po srdečních operacích v mimotělním oběhu), zatím chybí. Podání vazopresinu a příbuzných agonistů V_1 receptoru u kardiogenního šoku je nepochybně riskantní a také zde chybí dostatečná zkušenost. Žádoucí zvýšení koronárního perfúzního tlaku může být totiž znehodnoceno přímým vazokonstrikčním účinkem na koronární tepny. V této souvislosti stojí za zmínku zpráva z konce 60. let minulého století o příznivém účinku propranololu v léčbě refrakterního hyperdynamického septického šoku. Neselektivní betablokátor propranolol (5 mg i. v./2–3 hodiny) byl podán za účelem blokády arteriálních beta-2 receptorů, jejichž stimulace vede k vazodilataci [11]. Propranolol sice zvýšil SVR a krevní tlak, ale snížil CO; to je efekt, který si v kardiogenním šoku zřejmě nemůžeme dovolit a selektivní beta-2 blokátor bohužel nemáme k dispozici. Zbývá tedy pokus o zlepšení odpovědi hladké svaloviny rezistentních cév na vazopresory podáním hydrokortizonu nebo metylprednizolonu ve smyslu směrnice pro léčbu refrakterního septického šoku.

Naše současná bezmocnost v léčení Jandou a Sýkorou popsané formy kardiogenního šoku je více než frustrující. Měla by však být motivací k dalšímu a neochabujícímu hledání mechanismů „ztracené systémové cévní rezistence“ a nových léčebných přístupů.

Literatura

1. Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Armstrong P. W. et al. Baseline white cell count and interleukin-6 levels provide complementary prognostic information in acute myocardial infarction: Results from the CARDINAL Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43, Supp 291 A.
2. Valencia, R., Theroux, P., Granger, C. B. et al. Congestive heart failure and cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction have high mortality and are associated with intense inflammatory response: Results from the CARDINAL Trials. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43, Supp. 291 A.
3. Geppert, A., Dorninger, G. A., Delle-Karth, G. et al. Plasma concentrations of interleukin-6, organ failure, vasopressor support, and successful coronary revascularization in predicting 30-day mortality of patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Crit. Care Med.*, 2006, 34, p. 2234–2235.
4. Kohsaka, S., Menon, V., Lowe, A. M. et al. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch. Intern. Med.*, 2005, 165, p. 1643–1650.
5. Jeger, R. V., Assmann, S. F., Yehudai, L. et al. Causes of death and re-hospitalization in cardiogenic shock. *Acute Cardiac Care*, 2007, 9, p. 25–33.
6. Thomas, M., Malmcrona, R., Shillingford, J. Circulatory changes associated with systemic hypotension in patients with acute myocardial infarction. *Brit. Heart*, 1966, 28, p. 108–117.
7. Kuhn, L. A. The treatment of cardiogenic shock. Part I. The nature of cardiogenic shock *Am. Heart J.*, 1967, 74, p. 578–581.
8. Lim, N., Dubois, M. J., de Backer, D., Vincent J. L. Do all survivors of cardiogenic shock die with a low cardiac index? *Chest*, 2003, 124, p. 1885–1891.
9. Hochman, J. S. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Extending the paradigm. *Circulation*, 2003, 107, p. 2989–3002.
10. Kohsaka, S., Menon, V., Iwata, K. et al. Microbiological profile of septic complication in patients with cardiogenic shock following acute myocardial infarction (from the SHOCK Study). *Am. J. Cardiol.*, 2007, 99, p. 802–804.
11. Berk, J. L., Hagen, J. F., Maly, G., Koo, R. The treatment of shock with beta adrenergic blockade. *Arch. Surg.*, 1972, 104, p. 46–51.

Prof. Em. Dr. med. Karel Škarvan, FMH
Departement Anästhesie
Universitätsspital Basel

Dětská anestezie 2009

Několik řádek věnovaných současnosti dětské anestezie v naší zemi nelze začít jinak než obvyklou a v různých podobách často citovanou frází: „Dětská medicína zaznamenává v posledním desetiletí významný rozvoj projevující se aplikací nejmodernějších vyšetřovacích a léčebných postupů, integrací a centralizací péče a v případě chirurgických oborů též zvýšenou radikalitou výkonů“. Není pochyb o tom, že tento vývoj významně ovlivňuje i dětskou anesteziologii jak v evropském, tak i v tuzemském měřítku.

V České republice se každoročně podrobí celkové anestezii přibližně sto tisíc pacientů ve věkovém rozmezí 0–19 let. Podle údajů ÚZIS ČR byly pravidelně sledované statické údaje v této věkové kategorii v roce 2008 následující:

• pacienti 0–19 let	98 300
• výkony delší než 2 h	6 577
• výkony v regionální, respektive v kombinované anestezii	2 222
• výkony u ambulantních pacientů	6 100
• výkony u dětí s tělesnou hmotností pod 3 kg	801
• výkony u dětí s tělesnou hmotností pod 3 kg delší než 2 h	370

Je nepopiratelnou skutečností, že podávání anestezie dětem vyžaduje odborné znalosti, příslušné technické a materiální vybavení, zkušenost a zručnost. Zejména anesteziologickou péčí o děti nejnižších hmotnostních a věkových kategorií lze považovat za zcela specifickou oblast oboru. Protože v naší ze-

mi není dětská anestezie ustanovena jako samostatný obor (a vzhledem k počtu výkonů a specializovaných pracovišť by to ani nemělo smysl), je velmi těžké odhadnout, kolik lékařů dětskou anestezii spolehlivě ovládá v celém rozsahu a věnuje se jí po většinu své pracovní doby. Tradičně se však předpokládá, že každý atestovaný anesteziolog by měl bezpečně podat anestezii novorozenci na středně náročný akutní či elektivní výkon. Určitou představu poskytuje následující tabulka s celkovými počty dětských anestezí ve velkých nemocnicích v Čechách a na Moravě a s počty anestetizovaných dětí s tělesnou hmotností pod 3 kg:

• FN Motol Praha	10 445/440
• DFN Brno	9 987/94
• FN Hradec Králové	4 750/42
• FN Ostrava	3 212/41
• FN Olomouc	3 121/18

Centralizace dětské operativy do dvou velkých univerzitních nemocnic je zde patrná zejména v oblasti novorozenecké chirurgie. Koncentrace špičkových dětských chirurgů a anesteziologů, lůžkové kapacity a přístrojového vybavení je pro péči o pacienta nepochybně výhodná, pro širokou anesteziologickou obec to však znamená značně sníženou možnost setkat se s malým dítětem v běžném provozu, získat potřebné zkušenosti a ztratit před dětskou anestezí vcelku pochopitelný ostych. Řešením této situace je absolvování stáží ve velkých univerzitních nemocnicích. Jejich délka a náplň se samozřejmě liší podle toho, jedná-li